



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03823536.6

[43] 公开日 2005 年 10 月 26 日

[11] 公开号 CN 1688539A

[22] 申请日 2003.9.30 [21] 申请号 03823536.6
[30] 优先权
[32] 2002.10.3 [33] US [31] 60/415,672
[86] 国际申请 PCT/US2003/030869 2003.9.30
[87] 国际公布 WO2004/031131 英 2004.4.15
[85] 进入国家阶段日期 2005.4.1
[71] 申请人 SK 能量及化学公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 T·邝 C·古 S·-H·杨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 一种合成子的改进合成方法
[57] 摘要

本发明涉及一种具有重要商业价值的合成子 ECHB 的改进合成方法，该方法以容易获得的 3-羟基-γ-丁内酯为起始原料。该反应使用无需分离或提纯中间体的单釜法。相对于本领域先前所使用的方法，其优点在于：所用试剂和条件能使不希望的副反应最小化，且可方便地用于工业规模的生产。该产品以高产率制得且易于纯化得到一种优良的中间体，以供进一步合成具有重要商业价值的产品比如 L-肉碱和 HMG-coA 还原酶抑制剂产物中所使用的药学上重要的活性物质，比如阿伐他汀。

ISSN 1008-4274

1. 一种制备 4-氰基-3-羟基丁酸低级烷基酯 (ACHB) 的方法, 该方法包括以下步骤:

5 (a)在酰化剂的存在下, 用一种卤化试剂与溶于低级链烷醇溶剂中的 3-羟基- γ -丁内酯反应, 得到一种包括 4-卤代-3-羟基丁酸低级烷基酯的反应产物, 其中所述的卤代选自溴代和碘代, 和

(b)将步骤(a)的反应产物不经分离或提纯与氰离子源反应, 反应混合物的pH值为7~11, 制得 4-氰基-3-羟基丁酸低级烷基酯 (ACHB) 和最少的副产物。

10 2. 根据权利要求 1 的方法, 其中步骤(a)中所述的卤化试剂选自溶液或气态形式的溴化氢、碘化氢、酰基卤、三甲基甲硅烷基卤化物和碱金属卤化物, 其中所述的卤化物选自溴化物和碘化物。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中所述的卤化试剂是液态溴化氢。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中步骤(a)中所述的酰化剂选自低级烷酰基
15 卤化物、低级链烷酸酐、低级链烷酸烷基酯及其混合物。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述的酰化剂是乙酰氯。

6. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述的酰化剂是乙酸酐。

7. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述的酰化剂是乙酸乙酯或甲酸乙酯。

8. 根据权利要求 1 的方法, 其中乙酰溴用作所述的卤化试剂和所述的酰
20 化剂。

9. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述步骤(b)中的氰离子源是一种碱金属氰化物。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其中所述的碱金属氰化物是氰化钠。

11. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述的步骤(a)和(b)是在单个反应容器中
25 连续地进行。

12. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述的方法使用外消旋反应物制得外消旋产物。

13. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述的方法使用光学活性反应物制得光学活性产物。

30 14. 根据权利要求 13 的方法, 其中所述的方法使用具有(S)构型的反应物。

15. 根据权利要求1的方法, 其中所述步骤(a)的反应产物是4-溴基-3-羟基丁酸乙酯 (EBHB), 得到的最终产物是4-氰基-3-羟基丁酸乙酯 (ECHB)。
16. 根据权利要求1的方法, 其中步骤(b)是在8~9.5的pH值条件下进行的。
- 5 17. 根据权利要求1的方法, 其中步骤(b)是在乙醇水溶液中进行。

一种合成子的改进合成方法

5 发明背景:

(1)发明领域

本发明涉及一种具有重要商业价值的合成子 4-氰基-3-羟基丁酸低级烷基酯 (ACHB) 的新的单釜合成法, 该方法经由未分离的中间体 4-卤代-3-羟基丁酸烷基酯, 优选 4-碘代化合物 (AIHB) 或 4-溴代化合物 (ABHB)。在优选的
10 具体方案中, 使用乙酯化合物 E1HB 或 EBHB。该合成方法适用于具光学活性或外消旋的产品。该方法高产率和高纯度地得到所希望的最终产物, 且可方便地放大到使用不导致环境问题的试剂且使得不希望的副反应最小化的工业规模的生产。

(2)相关领域的描述

15 乙酯化合物 ECHB 以及中间体 EIHB 和 EBHB 都是已知化合物, 已经通过多种先前报道的合成方法制备得到了这些化合物。例如, 在授予 Hollingsworth 等的美国专利 US 6,114,566 中, 分三步制备得到(R)- ECHB (化合物 4): 从(S)-3-羟基- γ -丁内酯 (3)开始, 经过(S)-EBHB (5)和相应的未分离的具有光学活性的 3,4-环氧化物(6)。在第一步中, 内酯(3)与含 30%溴化氢的乙酸溶液在 60°C
20 下反应 4 小时。加入乙醇, 将反应混合物在恒温下搁置 4~6 小时。将混合物浓缩, 然后溶于甲苯, 且在中和之后, 浓缩得到粗产率为 90%的(S)-EBHB。蒸馏后, 黄色油状产物所测的纯度大于 95%。

在 50°C温度下在乙醇水溶液中使用 NaCN 处理(S)- EBHB 中间体(5)。旋转蒸发溶剂并用乙酸乙酯萃取, 得到粗产率为 95%的黄色油状物(R)-ECHB (4),
25 通过蒸馏进一步纯化。虽然该方法的粗产率很高, 但适用于大规模生产时仍有不足。因为, 在工业规模生产中, 在乙酸中 30%的 HBr 溶液的利用率受到限制, 由于使用乙酸而使得后处理变得复杂。我们重复 Hollingsworth 等所使用的反应条件的结果表明, 生成了产率为 3~10%的不需要的副产品 4-羟基丁烯酸乙酯。我们注意到, 另一个问题是该酯产物在氰化期间会水解得相应的酸。而
30 且, 我们还注意到, 当 4-羟基丁烯酸乙酯的产率降低时, 水解的量会相应增多。

还有进一步的文献描述了使用 $\text{TMSCl}/\text{NaI}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 作为开环试剂, *Tetrahedron Letters*, 28(16), 1781-1782(1987) (Larcheveque, M. 和 Henrot, S.) , *Tetrahedron*, 46(12), 4277-4282(1990) (Larcheveque, M. 和 Henrot, S.) 和 WO9306826。如 Larcheveque 和 Henrot 所报道, (S)-3-羟基丁内酯在不同的条件下进行开环得到碘醇产物(S)-3-羟基-4-碘代丁酸乙酯。他们利用三甲基甲硅烷基碘化物的通用性的优点, 成功得到中等产率的碘醇。然而, 尝试将该方法运用于大规模的生产还存在若干难题。TMSI 相当昂贵且为高反应活性, 导致难于操作。根据其他人如 G. Olah (*Tetrahedron*, 1982, 38, 2225-2227) 所公开的内容, 这类反应通常会导致各种副反应, 使得纯化过程复杂化。

10 发明概述

本发明涉及一种具有重要商业价值的合成子 ACHB 的改进的合成法, 该方法以容易获得的 3-羟基- γ -丁内酯为起始原料。该反应使用无需分离或提纯中间体的单釜法。和本领域所先前使用的方法相比, 其优点在于使用的是使得不希望副反应最小化的试剂和条件, 且可方便地用于工业规模的生产。该产品以高产率制得且易于纯化得到一种优良的中间体, 以供进一步合成具有重要商业价值的产品比如 L-肉碱和 HMG-coA 还原酶抑制剂产物中使用的药学上重要的活性物质比如阿伐他汀® (*Atorvastatin*, Pfizer)。

在该瞬时方法的第一步中, 使用卤化剂对外消旋或旋光形式的起始原料 3-羟基- γ -丁内酯进行开环。当在酰化剂和低级链烷醇的存在下进行, 该反应进行得更快、更清洁, 产率定量。合适的卤化剂包括能提供溴化物或碘化物的试剂, 这些试剂例如包括: 溶液或气态形式的溴化氢、碘化氢、三甲基甲硅烷溴化物或碘化物、或者碱金属溴化物或碘化物, 例如优选在一种无机酸比如盐酸、硫酸的存在下的溴化钠等。合适的酰化剂包括: 低级烷酰基卤化物比如乙酰氯或乙酰溴、链烷酰比如乙酸酐、低级链烷羧酸烷基酯比如低级脂肪族羧酸的乙酯、最优选为乙酸乙酯或甲酸乙酯, 以及它们的混合物。本说明书中所使用的术语“低级”包括具有 1~4 个碳原子的基团。在本发明的实践中可选用的试剂包括低级烷酰基溴化物, 它具有双重功能。优选的低级烷酰基溴化物是乙酰溴。在本反应中, 非常希望避免在乙酸的存在下使用溴化氢, 以避免不希望的副反应。

30 第一个步骤可以在任何方便的反应条件下进行, 因为该条件并不是非常关

键性的。适宜的反应温度可以为 0~100℃。更优选的温度为 50~60℃。在开环之后，所产生的羧酸在烷基化剂比如低级链烷醇、最优选乙醇的存在下酯化，得到所需要的中间产物 AIHB 或 ABHB。酰化剂和低级烷基化合物都可以以大于其他反应物的摩尔数的量存在，从而充当反应溶剂。

- 5 应当指出的是，尚未成功地使用氯化剂如氯化氢、氯化钠/氯化氢或三甲基硅烷氯化物进行第一步反应。

依照本发明的方法实现了所希望的开环反应，以便以一定量的粗产率和纯度产生 AIHB 或者 ABHB，从而使得该中间体无需分离和提纯即可直接用于下一步反应。

- 10 在本方法的第二个步骤中，将第一步得到的粗的、未分离的 AIHB 或 ABHB 与氰离子源反应，生成所需要的产物 ACHB，最优选为乙酯化合物(ECHB)。在本反应步骤中适宜的氰离子源为碱金属氰化物，最优选的是氰化钠或氰化钾。可方便地使用第一步反应所使用的相同溶剂进行该氰化反应，即，低级链烷醇比如乙醇，它可以是含水的混合物的形式（乙醇与水的比率从 1:10 到
- 15 10:1）。如同本方法的第一个步骤，所使用的温度条件也并不是非常关键性的。然而，由于向中间体 AIHB 或 ABHB 中加入氰化试剂是产生放热反应，因此希望在大约 25℃的温度下开始反应，并且通过冷却将该温度保持在大约该水平或低于该水平。在氰离子试剂加入完成后，将反应混合物加热到大约 35℃，持续 1~24 小时，最优选是约 6 小时。

- 20 重要的是要保证反应混合物的 pH 值为 7~11，优选为 7.5~10.5，最优选为 8~9.5。如有必要可以加入卤化氢比如碘化氢或溴化氢等以调节 pH 值。出人意料地是，通过以这样的方式实施该反应，显著减少了或者全部消除了副反应，已知当在强碱性的条件下在 EBHB 溶于水或水/醇混合物中时，进行与氰离子的反应时，通常会发生这些副反应（酯的水解及形成 4-羟基丁烯酸乙基
- 25 酯）。和当使用现有技术的含水条件时所观察到的 3~10% 的 4-羟基丁烯酸乙酯副产品相反，使用本发明的条件，通常观察到按 GC 峰值来算总共 < 2%的 4-羟基丁烯酸乙酯。而且，也没有发现可检测水平的水解产物。

- 可以以常规方式通过用适宜的有机溶剂或溶剂混合物萃取并浓缩反应溶剂来处理反应混合物。可以以分批的或连续的方式使用真空分馏纯化最终产物，
- 30 以提供适用于工业规模、及医药上重要的最终产品的药物制剂的高产率及高纯

度的所希望的 CHB。

通过下述非限制性的实施例对本发明的实施作进一步的说明。

实施例 1

5 (A) 使用溴化氢/乙酰氯/乙酸乙酯/乙醇作为开环试剂

将 10 g (S)-3-羟基- γ -丁内酯和 50 ml 乙酸乙酯的混合冷却至 0°C。在搅拌条件下缓慢加入 7.7 g 乙酰氯。加入总计 50 ml 6 N HBr 的乙醇溶液 (50 ml 乙醇和 24 g (3 eq) HBr)，然后将化合物升温至 50°C，并保持该温度 3 小时。浓缩混合物以除去大部分的乙酸乙酯。向残渣中加入 50 ml 乙醇，在 50°C 温度下将所形成的溶液搅拌 5 小时。浓缩混合物以除去大部分溶剂。得到的产物通常是具有一定产率的略带黄色的油状物。然而，它无需进一步分离或提纯就可以直接用于下一步骤中。

(B) 以溴化氢/乙酸乙酯/乙醇作为开环试剂

向 10 g 的(S)-3-羟基- γ -丁内酯和 50 ml 的乙酸乙酯的混合物中加入 50 ml 的 6 N HBr 的乙醇溶液 (50 ml 乙醇和 24 g (3eq) HBr)。将混合物升温至 50°C，保持该温度 5 小时。浓缩混合物除去大部分的乙酸乙酯。向残渣中加入 50 ml 乙醇，在 50°C 温度下将所形成的溶液搅拌 5 小时。浓缩混合物除去大部分溶剂。得到的产物通常是具有一定产率的略带黄色的油状物，然而它无需进一步分离或提纯即可直接用于下一步骤中。

20 (C) 以乙酸酐/乙酸乙酯/乙醇/溴化氢作为开环试剂

向 10 g 的(S)-3-羟基- γ -丁内酯、9.2 ml 的乙酸酐和 50 ml 的乙酸乙酯的混合物中加入 50 ml 6 N HBr 的乙醇溶液 (50 ml 乙醇和 24 g (3eq) HBr)，将混合物升温至 50°C，保持该温度 3 小时。浓缩混合物以除去大部分的乙酸乙酯。向残渣中加入 50 ml 乙醇，在 50°C 温度下将所形成的溶液搅拌 5 小时。浓缩混合物以除去大部分溶剂。得到的产物通常是具有一定产率的略带黄色的油状物，然而它无需进一步分离或提纯即可直接用于下一步骤中。

(D) 以乙酰氯/乙酸乙酯/乙醇/溴化钠作为开环试剂

将 10 g (S)-3-羟基- γ -丁内酯和 50 ml 乙酸乙酯的混合物冷却至 0°C。在搅拌条件下缓慢加入 7.7g 乙酰氯。加入总计 50 ml 6N HBr 的乙醇溶液 (50 ml 乙醇和 24 g (3eq) HBr)，然后将化合物升温至 50°C，保持该温度 3 小时。浓缩

混合物以除去大部分的乙酸乙酯。向残渣中加入 50 ml 乙醇，在 50℃ 温度下将所形成的溶液搅拌 48 小时。浓缩混合物以除去大部分的溶剂。得到的产物通常是具有一定产率的略带黄色的油状物，然而它无需进一步分离或提纯即可直接使用。

5 (E) 以乙酰溴/乙醇作为开环试剂

将 100 g (S)-3-羟基-γ-丁内酯、136g 乙醇和 400 ml 乙酸乙酯的混合物冷却至 0℃。在搅拌条件下缓慢加入 241 g 的乙酰溴。将混合物升温至 50℃，保持该温度 5 小时。浓缩混合物以除去大部分的乙酸乙酯溶剂。向残渣中加入 400 ml 乙醇，在 50℃ 温度下将所形成的溶液搅拌 5 小时。该溶液通常略带黄色，可以
10 浓缩或直接用于下一步中，如实施例 2 所示，无需更进一步的分离或提纯。产率是大约定量的。

实施例 2

(A) 制备 4-氰基-3-羟基丁酸乙酯(ECHB)的单釜法

15 向实施例 1 所获得的溶液（以 20 g 的(S)-3-羟基 GBL 为起始原料）中加入 NaCN 溶液（如有必要可加入无机酸比如 HBr 或 HCl 以便将 pH 值调整到 8~9.5）。

将上述溶液冷却至 25℃。在 20 分钟的时间内，加入含溶于 40 ml 水的 22.6 g NaCN 溶液。在加料过程中，反应温度保持在 25℃。加入完成后，在 25℃ 温
20 度下搅拌反应混合物 1 小时。将反应加热至 35℃ 持续 6 小时。将溶液冷却至 25℃，以 100 ml 的二氯甲烷萃取两次。浓缩后，得到 33 g 粗 4-氰基-3-羟基丁酸乙酯。以定量 GC 分析产物的平均产率 > 80%。

ECHB 产物为 R 构型，以分批或连续的方式经过减压分馏蒸馏进一步纯化。蒸馏的回收率 > 95%。

25 b. p. 270℃ (116 °C/0.8 mmHg)

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz), δ ppm: 4.36 (m, 1H.) ; 4.21 (q, J=7.0, 2H); 3.49 (s, 1H); 2.64 (m, 4H); 1.30 (t, J=7.0, 1H)。[文献值（美国专利 US 5,155, 251）(¹H-NMR(CDCl₃, 200 MHz), δ ppm: 4.36 (m, 1H.); 4.18 (q, 2H); 3.84 (s, 1H); 2.64 (m, 4H); 和 1.29 (t, 1H)]。

30 ¹³C-NMR (CDCl₃ 250 MHz), δ ppm: 171.96, 117.34, 64.54, 61.68, 40.40, 25.44,

和 14.49. [文献值 (美国专利 US 6, 114, 566A) ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz), δ ppm: 171.3, 117.2, 63.8, 61.0, 40.1, 24.9 和 13.9].

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.7^\circ$ ($\text{C}=1$, CHCl_3) (文献值 (美国专利 US 5,155, 251) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 33.1^\circ$ ($\text{C}=1.08$, CHCl_3)).

- 5 % e. e. > 98% (经 GC 测定, 保持了起始物料内酯的光学纯度).

在此所有引用的参考文献通过引用的方式包括在本文中。在不偏离本发明的精神和本质属性的前提下, 可以以其他的具体形式实施本发明, 因此, 应参照所附的权利要求书, 而非前述说明书, 表示本发明的范围。